

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

311

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

SIMON MANDEL

Né le 8 janvier 1909 à Przemyśl (Pologne).

**Étude sur le traitement
des ulcères gastro-duodénaux
par les injections de la pepsine**

Président : M. LOEPER, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, rue Cujas, 17
PARIS (V^e).

1937.

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

SIMON MANDEL

Né le 8 janvier 1909 à Przemysl (Pologne).

Étude sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux par les injections de la pepsine

Président : M. LOEPER, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, rue Cujas, 17
PARIS (V^e).

1937.

LE DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLANOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
	LEREBoullet
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET
Clinique chirurgicale	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	JEANNIN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL
Clinique de la Tuberculose	SERGENT
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON
Cardiologie clinique	MATHIEU
	LAUBRY
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE
	MULON
	OLIVIER
	VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgi-cale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgi-cale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgi-cale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo-gie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologi-que.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expéri-mentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgi-cale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psy-chiâtrie.
MENEGAUX.....	Pathologie chirurgi-cale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi-cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologi-que.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi-cale.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgi-cale.
TROISIER	Pathologie expéri-mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgi-cale.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgi-cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENOIS	Pathologie chirurgi-cale.
LEROUX	Anatomie pathologi-que.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ..	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT ..		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR-		VELTER	
VALLERY-			
RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER			
LEVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

*Témoignage de vive reconnaissance et de
profonde affection.*

A MES FRERES.

MEIS et AMICIS.

A M. LE PROFESSEUR LOEPER,

*Professeur de Clinique Médicale
de l'Hôpital Saint-Antoine.
Membre de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.*

*qui nous a inspiré l'objet de cette thèse et
qui nous a fait le grand honneur de la
présider.*

*Nous sommes heureux de l'assurer ici de
nos sentiments de très profonde et très
affectueuse déférence.*

A M. LE DOCTEUR Maurice DEBRAY,

Médecin des Hôpitaux,

*qui nous a guidé dans nos recherches et
qui se donna tant de peine pour nous four-
nir les documents nécessaires,*

*trouve ici l'expression de notre sincère
reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX.

ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

INTRODUCTION.

Ars medica tota in observationibus.

Il nous a paru opportun d'inscrire ce jugement ancien en tête de notre étude. Interprété dans son sens exact, il trouve sa confirmation dans l'étude de la question que nous voulons traiter. Il ne signifie pas seulement que l'observation est la base de la science médicale au même titre que toutes les sciences expérimentales, mais elle possède une valeur particulière qui peut être ainsi définie : la récolte des signes subjectifs et objectifs des maladies est une opération intellectuelle purement analytique, base et fin de la propédeutique, dont la valeur dépendra de l'acuité, du perfectionnement sensoriel de l'observateur et de la suspension momentanée de l'activité synthétique de son intelligence. Elle ne sera jamais mise au service de la vérification d'une idée préconçue, d'une hypothèse, ainsi qu'elle peut et doit souvent l'être dans le domaine de la médecine expérimentale.

L'étude du traitement de l'ulcère gastro-duodénal est ancienne. Inscrite à l'ordre du jour des nombreuses Sociétés savantes, de multiples Congrès et travaux, elle

est toujours d'actualité ; elle donne lieu à des discussions passionnées, à la naissance d'opinions très divergentes et la littérature qu'elle comporte est très touffue. Cependant un accord tacite s'est établi pour tenter un premier traitement médical et ne passer à l'intervention que sur un échec.

Les régimes sévères ne semblent pas avoir une efficacité supérieure à celle des prescriptions plus simples. Les traitements locaux ont des guérisons à leur actif et l'on s'adresse suivant les cas au bismuth, à l'huile d'olive, aux antispasmodiques, aux alcalins, etc.

Quant à nous, nous nous proposons comme sujet de notre thèse, la méthode qui nous a été suggérée par notre Maître, M. le Professeur Loeper, qui traite depuis de nombreuses années avec succès, les ulcéreux par les injections hypodermiques de pepsine.

QUELQUES NOTIONS SUR LES
DIVERS TRAITEMENTS DES ULCERES
GASTRO-DUODENaux.

Pendant de nombreuses années, le traitement des ulcères gastriques s'est limité à la thérapeutique chimique. Le rôle que joue l'acide chlorhydrique au cours de la digestion, imposait, en effet, la cure alcaline ; d'autre part, le caractère de la lésion, commandait, l'emploi de pansements gastriques.

La cure alcaline commencée par Debove et Mathieu et poursuivie par tant d'autres, consistait par l'ingestion, parfois de quantités énormes, de bicarbonate de soude, des sels insolubles de chaux et de magnésie. Hayem, Lion et Meunier ont eu recours au pansement gastrique qui est fait de bismuth et de kaolin, ou des deux à la fois. Quelques-uns ont utilisé la voie parentérale. Lenoir en particulier, a essayé, la voie intra-veineuse et sous-épidermique, mais l'exemple a été peu suivi. Quant au bismuth il n'a jamais été administré par voie sous-cutanée ou musculaire que dans les ulcères syphilitiques, et c'est là seulement qu'il semble donner des résultats.

Plusieurs années après, la thérapeutique de l'ulcère

gastrique s'est modifiée assez profondément par la notion développée avec tant de talent par les auteurs américains, par Pierre Duval et ses collaborateurs, Moutier, J. Ch. Roux, Girault. Cette nouvelle méthode mettait en valeur l'infection microbienne dans le développement ou, tout au moins, dans la production de ses rechutes. L'infection imposa la vaccinothérapie, le plus souvent avec le streptocoque, et l'on peut dire que cette vaccinothérapie fut utile au point de vue curatif et surtout préventif, sans invoquer pour cela fatalement la spécificité du microbe. On a substitué les protéines les plus variées et les plus banales au vaccin, et qui donnèrent elles aussi des résultats. Parmi d'autres, ce furent la caséine, le gluten, le lait total, la peptone ou la novoprotine, et cette méthode, dite de choc, y trouvait une nouvelle application.

L'insulinothérapie a été proposée par Feissly de Lausanne qui invoquait le pouvoir cicatrisant de cette hormone dans certaines observations.

En Amérique et en France, Moutier en particulier, proposa des extraits parathyroïdiens qui ont donné quelques cas de guérison.

Notre méthode, qui est celle de notre Maître, M. le Professeur Loeper, participe à la fois de la protéinothérapie et de l'endocrinothérapie. Elle emploie, en effet, la Pepsine, colloïde positif et spécifique. Par sa qualité de colloïde positif, elle est susceptible de remplacer les albumines diverses, et même les vaccins dont elle possède le pouvoir de choc ; par sa qualité de colloïde spécifique, elle nous paraît avoir une action bien plus

parfaite et bien plus efficace que tous les produits employés. Le fait peut sembler un peu paradoxal, car jusqu'ici la pepsine était utilisée pour exciter la sécrétion gastrique, mais elle était alors ingérée par voie buccale et son effet était beaucoup plus différent. Administrée par voie sous-cutanée, son action se traduit par des phénomènes généraux, vasculaires, coliques, sanguins, nerveux ; bien plus, elle peut développer dans l'organisme un véritable pouvoir anti, et c'est ce pouvoir anti qui nous paraît jouer le rôle important dans la thérapeutique ulcéreuse.

Nous allons d'abord donner nos observations, et nous essaierons de préciser, autant que possible, les raisons du phénomène et son mécanisme. Nous essaierons en même temps d'exposer les résultats pratiques que l'on obtient avec les injections de pepsine. Ces injections rendent d'incomparables services dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux, elles peuvent également apporter une aide utile pour corriger certains états d'hypercholestérinémie.

OBSERVATIONS.

Nous nous permettons d'emprunter les observations publiées par MM. Loeper, Debray, Michaud et Mlle Sain-ton, dans la Presse Médicale(N° 87, du 29 octobre 1930).

Ces observations nous paraissent très suggestives et très démonstratives.

Obs. n° 1 : Ulcère de la petite courbure : Douleurs, vomissements, salivation, radio : Diverticule tiers m.. petite courbure, évacuation pylorique gênée.

Echec du traitement kaolinase, belladone.

2^e injection de pepsine, suppression des douleurs, vomissements, salivation, radio : disparition de la niche.

2^e série, puis un mois après 3^e série, résultats : persistance, guérison clinique.

Radio : disparition niche, persistance d'une surélévation de la paroi, évacuation pylorique normale.

Obs. n° 2 : Ulcère petite courbure : Douleurs, radio : rigidité segmentaire moitié supérieure de la petite courbure, estomac hyperkinétique.

Amélioration relative par poudres.

6^e injection de pepsine, suppression des douleurs,

amélioration du syndrome moteur, 3^e série trois semaines après, persistance de quelques brûlures après les repas.

Radio : diminution du syndrome hyperkinétique.

Obs. n° 3 : Ulcère du duodénum : Douleurs, amaigrissement, radio : ulcus du duodénum évident. Sans traitement depuis longtemps.

4^e injection de pepsine. Suppression des douleurs, augmentation de poids. 2^e série, 3 semaines après : persistance de quelques brûlures après les repas.

Radio : Diminution du syndrome hyperkinétique.

Obs. n° 4 : Ulcère du duodénum : Douleurs, amaigrissement, radio : ulcère du duodénum. Echec traitement kaolinase.

6^e injection de pepsine : disparition des douleurs. Augmentation de poids. 2^e série, 3 semaines après : persistance de quelques brûlures après les repas.

Radio : Diminution du syndrome hyperkinétique.

Obs. n° 5 : Ulcère du duodénum : Douleurs, amaigrissement, radio : hyperkinésie gastrique, déformation, niche, point douloureux.

5^e injection de pepsine : disparition des douleurs, augmentation de poids, diminution syndrome moteur.

4^e série d'injection, puis 4^e. Disparition complète de l'élément douleur, augmentation poids 5 kilog. Diminution rigidité parois du bulbe.

Radio : amélioration du syndrome moteur, paroi plus souple.

Obs. n° 6 : Ulcère du duodénum : Douleur, calmée par les alcalins ; radio : ulcus duodénum.

4^e injection de pepsine, disparition de la douleur 2^e série, malade très bien portant après les 2 séries.

Radio : amélioration du syndrome moteur, paroi plus souple.

Obs. n° 7 : Ulcère du duodénum : Douleurs, amaigrissement, résiste aux alcalins et belladone, radio : ulcus duodénum plus syndrome moteur gastrique.

5^e injection, disparition de la douleur, reprise du poids. 2^e série disparition complète des troubles fonctionnels et généraux.

Radio : amélioration du syndrome moteur.

Obs. n° 8 : Ulcère du duodénum : Amaigrissement, brûlures, non traité depuis longtemps radio : stase duodénale, déformation bulbe, syndrome moteur gastrique.

3^e injection : augmentation du poids, persistance des douleurs, augmentation de poids. Radio : disparition de la stase, amélioration du syndrome moteur.

Obs. n° 9 : Ulcère du duodénum : Troubles fonctionnels, amaigrissement, non traité depuis longtemps, radio : ulcus duodénum.

5^e injection : reprise de poids, disparition des trou-

bles fonctionnels. 2^e série : disparition complète des douleurs, augmentation de poids.

Radio : amélioration du syndrome moteur.

Obs. n° 10 : Ulcère juxta-pylorique : Douleurs, vomissements, amaigrissement, non traité, radio : ptose, spasme, déformation région pyloro-duodénale.

6^e injection : disparition des douleurs et des vomissements, reprise du poids. 2^e série : disparition complète des douleurs, augmentation de poids.

Radio : amélioration du syndrome moteur.

Obs. n° 11 : Ulcère juxta-pylorique : Douleurs, vomissements, amaigrissement ; kaolin, belladone ont apporté peu d'amélioration. Radio : spasme pylorique, plus lésion ulcéreuse région duodéno-pylorique.

5^e injection : disparition des vomissements, douleurs, reprise du poids, amélioration progressive. 2^e série : disparition complète des troubles fonctionnels, augmentation de poids.

Radio : le spasme a disparu.

Obs. n° 12 : Ulcère juxta-pylorique : Douleurs, vomissements, douleurs mal calmées par les alcalins ; radio : sténose spasmodique, plus ulcus probable pylore.

5^e injection : amélioration progressive, douleurs, vomissements cèdent. 2^e série : reprise du poids, alimentation normale.

Radio : le syndrome moteur persiste, le spasme cède.

Obs. n° 13 : Ulcère juxta-pylorique : Troubles de sténose organique, dilatation du bas-fond en cuvette, échec du traitement alcalin. Belladone.

1^{re} série : pas d'amélioration, persistance des troubles sténose organique, gastro-entérostomie.

2^e série : reprise du poids, le syndrome moteur persiste, le spasme cède.

Obs. n° 14 : Ulcère juxta-pylorique : Douleurs amaigrissement, radio : tout passe par le pylore. Gastro-entérostomie.

6^e injection : reprise de poids. 2^e série : il persiste quelques douleurs irrégulières dans leur apparition.

Radio : le syndrome moteur persiste, le spasme cède.

Obs. n° 15 : Ulcère juxta pylorique : Troubles fonctionnels, amaigrissement ; radio : évacuation pylorique retardée, déformation, gastro-entérostomie.

5^e injection : disparition des troubles fonctionnels, augmentation de poids. 2^e série, il persiste quelques douleurs irrégulières dans leur apparition.

Radio : évacuation normale, persistance de déformation.

Obs. n° 16 : Ulcère juxta-pylorique : Brûlures, amaigrissement, résiste à belladone et kaolinase, radio : déformation bulbe, syndrome hyperkinétique.

10^e injection : augmentation de poids, persistance des brûlures. 2^e, 3^e, 4^e séries : grosse amélioration fonc-

tionnelle, augmentation de poids, persistance de brûlures entre des séries de pepsine.

Radio : amélioration du syndrome moteur.

Obs. n° 17 : Dyspepsie Hyperchlorhydrique : Vomissements, douleurs, non traité auparavant, radio : pas de lésion organique.

5^e injection : disparition vomissements, douleurs, 2^e, 3^e, 4^e séries, grosse amélioration fonctionnelle, augmentation de poids, persistance des brûlures entre les séries de pepsine.

Radio : amélioration du syndrome moteur.

Obs. n° 18 : Dyspepsie hyperchlorhydrique : Douleurs, nausées, amélioration peu marquée par la belladone, pas de radio.

6^e injection : disparition douleurs et nausées 2^e, 3^e, 4^e séries, grosse amélioration fonctionnelle, augmentation de poids, persistance des brûlures entre les séries de pepsine.

Radio : amélioration du syndrome moteur.

Obs. n° 19 : Dyspepsie hyperchlorhydrique : Vomissements, douleurs, belladone et kaolinase agissent peu. Radio : pylore-spasme.

6^e injection, vomissements et douleurs ont cessé. 2^e série : amélioration persistante.

Radio : disparition du spasme.

Obs. n° 20 : Péri-duodénite : Douleurs, régurgitation,

mésothorium et belladone sans amélioration. Radio : periduo-dénite.

6^e injection : disparition douleurs et régurgitation
2^e série : douleurs et régurgitation ont disparu.

Radio : persistance de déformation.

(Observation du Docteur Debray)

M. M., âgé de 27 ans, vient nous consulter en juin 1936 pour un spasme de l'œsophage apparu depuis huit mois et gênant l'alimentation.

Des regurgitations alimentaires surviennent 5 à 15 minutes après l'ingestion. La dysphagie est aussi marquée pour les liquides que pour les solides. Les médicaments anti-spasmodiques jusqu'alors utilisés n'ont apporté que des sédations relatives et passagères. La belladone, l'atropine et l'aconit très mal tolérés entraînent la sécheresse de la bouche et une inappétence totale.

L'examen radiographique démonstratif en ce qui concerne le rétrécissement spasmodique du 1/3 inférieur de l'œsophage, ne fournit aucun signe de lésion pariétale œsophagienne ni gastrique, les pyrosis nous font supposer qu'il s'agit peut-être d'une ulcération œsophagienne ou d'un ulcus gastrique entraînant un spasme rétrograde. Le malade refusant de subir une œsophago-gastroscopie, nous avons décidé à tout hasard, en l'absence de diagnostic nettement précisé d'essayer les effets du traitement par la pepsine.

Le malade est revenu chez nous le 28 septembre, sa dysphagie ayant presque complètement disparu, n'ap-

paraissant plus que rarement au repas du soir et seulement quand il est fatigué au cours de la journée. Il peut normalement s'alimenter.

(Observation du Docteur Debray)

M. Tr..., 59 ans, a souffert pour la première fois de l'estomac en 1920, sensation de brûlures survenant une heure à une heure et demie après le repas. Pendant 14 ans, les périodes douloureuses, d'une durée variant de 1 à 6 semaines, ne surviennent que deux à trois fois par an. Depuis deux ans les douleurs sont devenues continuelles, augmentées cependant par l'alimentation. Les poudres alcalines, platrages, pansements de l'estomac, la belladone qui longtemps soulagèrent le malade, restent maintenant sans effet. L'amaigrissement progressif depuis deux ans, s'est accru considérablement depuis deux mois et le malade a perdu au total 14 kilos. L'examen radiographique montre une grosse niche du 1/3 moyen au-delà de la petite courbure, un estomac hyperkinétique.

Traitement par injections intramusculaires de pépsine, entrepris en mars 1935, amène un soulagement net à la quatrième injection. Les douleurs disparaissent complètement à la onzième injection de la série qui comporte quinze injections. Le malade, observant cependant quelques prescriptions de régime, s'alimenta normalement et reprit 9 kilos en sept mois. Un nouvel examen radioscopique montre la disparition de la niche, muscles onde de l'estomac ne se propagèrent plus dans la

région moyenne de la petite courbure qui reste **rigide**. La fin du traitement en juillet 1935.

Quelques mois après les douleurs récidivent, elles disparaissent au cours d'une deuxième série d'injection de pepsine.

Une nouvelle poussée douloureuse en janvier 1936 ne cède pas après la dixième injection de pepsine et nous sommes obligés de compléter le traitement par la prescription de poudres alcalines et de belladone. Les douleurs s'atténuent, puis disparaissent et le malade reste neuf mois sans souffrir. De nouveau des sensations très vives de brûlures surviennent presque au début de novembre 1936, le malade décide spontanément de recommencer une série d'injections de pepsine. Sous l'influence de cette seule médication les douleurs disparaissent complètement dès la cinquième injection.

(Observation du docteur Debray)

M. M..., 26 ans, 23-2-1934, présente depuis trois mois des douleurs gastriques, survenant suivant un horaire très précis, 1 heure à une heure 1/4 après les trois repas.

Avait déjà présenté deux ans auparavant des douleurs analogues, mais moins vives dans une période de deux mois. La radiographie montre un estomac hyperkinétique, se vidant rapidement, le bulbe duodénal intolérant. Sur trois clichés cependant on voit nettement une encoche spasmodique sur la première portion du duodénum. Une deuxième radio, quelques jours plus tard montre encore des signes indirects d'ulcus. Mais à la suite

de plusieurs injections intraveineuses de papaine, au milieu de la nuit, il a été soulagé. Les douleurs disparaissent rapidement.

Depuis cette époque, il a fait deux poussées nouvelles spontanément il a recommencé la papaine et s'est trouvé soulagé aussi complètement et dans les mêmes délais.

Observation publiée par M. Debrey et M. André Roy
Clinique Médicale des Hôpitaux de Paris 1^{er} Juin 1934

Observation 1. — G... Fernande, 31 ans, souffre depuis deux ans et demi. Les douleurs apparaissent brusquement à quatre heures après les repas et sont surtout intenses la nuit.

Examen radiologique : l'élus distenduel certain, déformations vertébrales du lombo, rétraction de l'arc droit, présence de certains tumeurs, petite image distenduelle. Exacerbation un peu retardée et les lésions accompagnées d'un syndrome d'hyperacidité rappelant de près de syndrome de l'ulcère.

Plus injections intraveineuses de papaine ne donnant pas de résultat appréciable. Douze injections de papaine sont faites dans l'épaisseur de la muqueuse gastrique. Dès la quatrième injection les douleurs ont complètement disparu. Radio : exacerbation plus facile, l'image diverticulaire n'est pas visible.

Observation 2. — B... Dimitri, 44 ans, a subi, le 11 mai 1932, une gastro-entérite, pour être due-

dénal. Se présente à la consultation en mai 1933 déclarant que ses douleurs ont réapparu depuis quatre mois, et qu'elles s'aggravent progressivement. Amaigrissement.

Radio : le 26 juin 1933 : bouche opératoire librement perméable, évacuation immédiate et rapide par cette voie. Evacuation simultanée assez abondante par la voie pyloro-duodénale. Sur plusieurs graphies en position debout, apparaît dans la région de la bouche, une tache sombre entourée d'un halo de clarté relative. Cet aspect se retrouve avec plus de netteté sur les radiographies faites en procubitus, ulcus peptique très probable.

Dès la troisième injection intramuqueuse de pepsine, les douleurs disparaissent et le malade s'alimente à nouveau.

Radio : le 19 septembre 1933 : aspect plan de la bouche anastomotique. Passage rapide du repas baryté. Parois souples mais irrégulières. Périgastrite sans signe d'ulcus peptique.

Le malade est revenu nous voir en mars 1934, souffrant à nouveau depuis un mois, mais n'ayant pas maigri. Nous commençons une nouvelle série d'injections de pepsine.

Observation 3. — P... Henri, 54 ans. Ulcère duodénal, hyperkinésie constante, bulbe très irrégulier, déchiqueté. Image diverticulaire, ulcus duodénal certain. Grande stase duodénale. Commence le 15 juillet 1933 une série de 12 injections intramuqueuses. Les douleurs disparaissent. Revient nous confirmer le 12 novembre

1933 que les résultats se sont maintenus. Nous faisons par prudence, une nouvelle série d'injections.

Observations 4. — Mme G... Ulcère duodénal. Après huit injections intramuqueuses les douleurs sont presque complètement disparues.

Observation 5. — Mme X... Ulcère pylorique. Douleurs tardives, vomissements rares, en 1927 deviennent de plus en plus fréquentes.

Sous l'influence du traitement les vomissements disparaissent complètement. Les douleurs sont moins vives et plus rares.

Observation 6. — T... (Hélène) 25 ans. Syndrome d'hyperchlorhydrie. La malade vient consulter en juillet 1933, douleurs tardives nettement rythmées par les repas évoluant depuis trois jours. Radio : estomac de tonicité déficiente. Pas de déformation organique. Pylore libre, bulbe souple. Péristaltisme insuffisant. Pas de stase duodénale.

Les douleurs cessent dès la deuxième injection intramuqueuse de pepsine. La malade encore en traitement pour tuberculose pulmonaire dans le service du Docteur Ameuille (mars 1934), ne présente plus aucun trouble gastrique.

Observation 7. — N... (Lyna). Douleurs tardives. Pas de signe radiologique très caractéristique de lésion pariétale gastro-duodénale, légère hyperkinésie de la région

prépylorique. Rectitude segmentaire très limitée de la petite courbure. Ulcus ?

Amélioration considérable des douleurs, la malade cesse de se présenter à la consultation après la neuvième injection.

Observation 8. — Mme L... Douleurs tardives survenant par intermittence depuis six ans. Rares vomissements alimentaires. Antécédants de coliques hépatiques.

Pas de signes nets de la lésion pariétale gastroduodénale à l'examen de radiologie.

Douze injections intramusculaires de pepsine ne donnent aucun résultat.

Douze injections intramuqueuses restent également sans effet.

DISCUSSION SUR NOS RESULTATS.

Tous nos résultats peuvent prêter objet à discussion et on peut se demander si les améliorations signalées par nous doivent être mises sûrement à l'actif des injections de pepsine. Il est habile de les attribuer à de simples rémissions, évidemment très fréquentes au cours de l'évolution des ulcères gastriques. Pour les cas récents, l'argument peut garder sa valeur et sa force, encore qu'il soit curieux de constater que ces rémissions sont apparues très précisément, et très régulièrement, de la troisième à la sixième injection ; pour les cas anciens, la critique nous paraît très affaiblie, où les douleurs presque continues n'avaient pas cessé depuis plusieurs mois, et où l'amélioration commença très exactement avec le traitement et dans les délais prévus.

Quant à nos résultats radioscopiques ou radiographiques, ils peuvent eux aussi être discutés ; car l'absence d'une niche sur un ou plusieurs clichés n'est pas une preuve de sa disparition, car très souvent la niche peut être masquée par l'ombre de l'estomac ou du duodénum lui-même, si l'examen n'est pas fait sous la même incidence.

Par ailleurs la disparition d'une niche indique sou-

vent non une cicatrisation vraie, mais une cessation d'un spasme d'étranglement.

Toutes ces objections peuvent être, certes, formulées à propos de chacun des cas que nous rapportons. Mais nous nous refusons à admettre pour l'ensemble de nos malades cités dans nos observations, et qui ont été améliorés ou cliniquement guéris, une de ces rémissions banales comme on en voit au cours de l'évolution des ulcus. Il nous paraît impossible qu'une simple coïncidence ait pu se renouveler aussi souvent, aussi exactement, et aussi régulièrement.

PAR QUELS PHENOMENES PEUT-ON EXPLIQUER
L'ACTION DE LA PEPSINE AU COURS DU
TRAITEMENT
DES ULCERES GASTRO-DUODENAUx?

Certaines réactions sanguines de l'appareil circulatoire et du côlon, que nous avons signalées au début de notre thèse et qui ont été si brillamment expliquées dans la thèse du Docteur Debray, permettent de considérer la pepsine comme un spécifique du vague et à chercher dans son action vagotonique la raison de la cicatrisation de l'ulcus. Mais la pepsine est plutôt un existant du vague car elle tend à exagérer les contractions musculaires plutôt qu'à les atténuer, et à diminuer la leucopédèse gastrique plutôt qu'à l'augmenter. Et ces phénomènes ne sont guère favorables à la cicatrisation et quant à l'action tropique et orthotonique du vague, cette action n'est pas encore démontrée.

Cependant Muller a démontré que les injections de pepsine peuvent exercer sur des plaies banales et même sur des plaies cancéreuses, une action cicatri-

sante. Cette action qui n'est nullement spécifique pourrait se manifester même dans les ulcères gastriques.

D'où on peut envisager cette hypothèse, que peut-être les extraits glandulaires sont-ils susceptibles d'exciter spécifiquement les éléments cellulaires normaux de la muqueuse et capables de faciliter plus que tout autre produit organique leur néoformation et leur reconstitution normale.

Quant à l'hypothèse qui admet, la formation d'une antipepsine après une injection préalable de pepsine, et que cette antipepsine s'opposerait avec une énergie croissante à l'action digérante de la pepsine, cette hypothèse bien que géniale, nous paraît comme non acceptable, car l'antipepsine n'a pu encore prouver son existence et elle consiste sans doute en une réaction chimique ou biologique de la cellule plutôt qu'en un anticorps défini.

La seule explication plausible et acceptable, et que nous traitons dans notre thèse, est celle de notre Maître Monsieur le Professeur Loeper, qui attribue les résultats obtenus au phénomène de désensibilisation.

Notre Maître M. le Professeur Loeper a recherché s'il n'existait pas chez les ulcéreux une sensibilité ou une sensibilité anormale à la pepsine.

La recherche si intéressante qu'elle puisse paraître au niveau de la muqueuse gastrique, est impossible. Cependant les recherches effectuées dans les tissus, ont donné déjà quelques renseignements très intéressants.

Notre Maître, M. le Professeur Loeper a fait de nombreuses intradermoréactions, floculations et sous-

cutiréactions. Quant aux intradermoréactions, qui, sur plus de 150 cas étudiés par MM. Degos et De Seze, ont donné des résultats tout à fait variables, et sans portées aucune, nous les laissons de côté. Mais nous insisterons sur les tentatives de flocculation du mélange pepsine-sérum, qui sont toujours ou presque toujours positives chez les cancéreux, les dyspeptiques banaux et même les sujets normaux et jamais, ou deux fois sur 10 seulement chez les ulcéreux. Donc après ces résultats, on peut admettre la vaccination des premiers et non des seconds.

Quant aux sous-cutiréactions elles nous paraissent vraiment suggestives. Nous signalons plus haut la fréquence, la précocité, l'intensité de la réaction à la suite des injections sous-cutanées de pepsine pure chez les ulcéreux, et pour cette raison nous conseillons la pepsine benzoatée. En effet, neuf fois sur dix après la première ou après la cinquième piqûre, parfois à une deuxième série, l'ulcéreux fait un érythème considérable. Il est curieux de constater que cet érythème ne se voit en dehors de l'ulcère que chez des tuberculeux, des rhumatisants aigus qui sont sensibles à tout, et fait intéressant, chez les brightiques dont la pepsinémie est souvent aussi élevée que celle des ulcéreux et dont l'estomac est souvent atteint de gastrite ou de pylorite ulcéreuse. Cette réaction sous-cutanée à la pepsine de l'ulcéreux ne disparaît qu'une fois sur deux après la résection de l'ulcus et une fois sur trois après la gastro-entérostomie, toutefois, elle peut persister chez des ulcéreux qui ne sont plus qu'hyperchlorhydriques et elle

existe même chez des hyperpeptiques qui ne sont pas des ulcéreux.

Tout cela ne va pas contre l'hypothèse de sensibilisation, mais montre bien sa relation indiscutable, non pas tant avec l'ulcus qu'avec le terrain qui le prépare et qui le permet.

Nous n'oserions tirer de ces expériences pourtant nombreuses, mais non toujours absolument concordantes, une conclusion définitive et indiscutable. Nous croyons cependant que l'hyperchlorhydrique et l'ulcéreux sont des hypersensibles à la pepsine et que les bons effets qu'apportent chez eux les injections de pepsine, s'expliquent mieux que tout autre hypothèse, par l'hypothèse d'une désensibilisation au moins momentanée.

D'ailleurs une conclusion pathogénique ne modifiera en rien la conclusion clinique et thérapeutique. Et nous pouvons affirmer que les injections hypodermiques de pepsine guérissent plus rapidement que toute autre médication organique des ulcères de l'estomac et du duodénum.

TECHNIQUE ET MODE D'EMPLOI.

Quant à la technique et au mode d'emploi, nous proposons ceux pratiqués avec succès par notre Maître M. le professeur Loeper. M. le professeur Loeper emploie les solutions neutralisées de pepsine, car la pepsine, telle qu'on la trouve dans le commerce, ne peut pas être employée dans le traitement de l'ulcus, parce qu'elle est trop acide et caustique. A une certaine quantité de pepsine acide on ajoute une quantité suffisante de benzoate de soude pour que la solution ainsi obtenue soit neutre. Ensuite la solution assez stable, doit être stérilisée par une tyndalisation qui lui enlève sa septicité possible, et lui conserve toute son action biologique.

La technique est la suivante : La première injection faite dans la masse musculaire de la fesse sera de $1/4\text{ cm}^3$ car il faudra desensibiliser le malade. Les injections suivantes seront augmentées de $1/4\text{ cm}^3$ chaque fois jusqu'à 2 cm^3 . Les ampoules contiennent 1 ou 2 cm^3 de solution de pepsine à 0,10 pour 1 cm^3 . Une série complète comprend 15 injections, répétées 3 fois par semaine.

Après cette première série le malade peut rester sans traitement pendant trois semaines, observant sim-

plement le régime alimentaire large et peu restrictif. Si les douleurs reprennent pendant ce silence, une deuxième série de quinze injections sera pratiquée à raison de deux injections hebdomadaires seulement, si aucun trouble fonctionnel ne s'est manifesté. Toutefois il est nécessaire de se laisser guider par la tolérance digestive du sujet, et aussi par les résultats des examens radiologiques, pour apprécier la fréquence et l'importance des nouvelles séries d'injections.

Dix jours après la terminaison de chaque série d'injections, il faudra renouveler tous les examens cliniques et radiologiques. Le traitement est en général, très bien supporté. L'injection n'est pas douloureuse et ne s'accompagne d'aucun phénomène réactionnel local important.

Toutefois, certains malades font après l'une des premières injections une légère élévation thermique à 38° qui ne suppose aucune contre-indication. Par contre quelques malades se plaignent de douleurs à type coliques qui apparaissent de une heure à sept heures après l'injection, durent quelques heures et s'accompagnent parfois de l'émission de selles diarrhéiques. Les troubles, toujours supportables d'ailleurs, cessent dans la suite, et n'ont point reparu au cours de la deuxième série d'injections.

Notre maître, M. le professeur Loeper en collaboration avec M. Baumann, ont noté en effet, qu'une injection sous-cutanée de 0 gr. 20 de pepsine déclancherait après 30-40 minutes le péristaltisme et une contracture du côlon ascendant et du segment droit du côlon trans-

verse. A la radioscopie on peut voir chez les uns une évacuation plus rapide du coecum, chez d'autres des incissures plus nombreuses et plus profondes du côlon transverse ; chez d'autres encore une sorte de rigidité qui a pour effet de diminuer le calibre du transverse et de relever sa portion moyenne.

Cette action peut s'expliquer par l'intervention du pneumogastrique qui, après certains physiologistes, innerverait le côlon ascendant et la moitié droite du transverse. En effet MM. Lebau et Dubourg après de nombreuses expériences, ont confirmé cette action du vague et ont obtenu des contractions du côlon ascendant par excitation de ce nerf.

Au total dans la grande majorité des cas, les injections intramusculaires de pepsine sont parfaitement tolérées.

En Autriche, M. le prof. Glaessner de Vienne, se sert d'une autre préparation de pepsine et emploie une autre technique. La pepsine est tout d'abord stérilisée par filtrage à travers un filtre en porcelaine sous pression. Ensuite on la neutralise en y ajoutant de l'acide carbonique : de cette façon, la pepsine est en même temps active et inoffensive. Quant à la technique elle est la suivante : on pratique deux séries par an, chacune comprenant trente injections. Les trois premières injections sont faites à la dose de 0 cm³ 2, les trois suivantes à 0 cm³ 3, et ainsi jusqu'à 0 cm³ 5 ; à ce moment-là, on pratique 12 injections à la même dose : enfin, les dernières injections de la série sont faites à la dose de 0 cm³ 4, 0 cm³ 3, 0 cm³ 2. On finit la série par une injection de

0 cm³ 3. En cas de phénomènes anaphylactiques, on peut diminuer la dose. Le malade doit subir une cure de consolidation constituée par une série de trente injections pendant deux ou trois ans, pour éviter les récidi-
ves. D'après la statistique établie par M. Glaessner, le nombre des malades ainsi traités ne donne que 10% de récidi-
ves.

Il est certains ulcéreux, représentant environ 20% des sujets traités, chez qui le bénéfice obtenu par la pepsinothérapie est infime ou nul, sans qu'il y paraisse de cause évidente et quelles que soient la durée et l'intensité du traitement.

MM. Debray et Roy, ont cherché à expliquer les raisons de ces échecs et ils ont pensé que si certains ulcus étaient, comme nous en avons déjà émis l'hypothèse, l'expression d'une sensibilité spéciale de la muqueuse gastrique, vis-à-vis de la pepsine, il était peut-être nécessaire, pour les traiter utilement, d'agir plus directement sur le tissu lésé.

Devant l'impossibilité d'atteindre directement la muqueuse gastrique, MM. Debray et Roy, pensent qu'il soit peut-être suffisant pour obtenir l'effet thérapeutique recherché, d'agir sur une autre région de la muqueuse digestive. Les injections intramuqueuses peuvent être assez facilement pratiquées dans la bouche. En effet, ils proposent la technique suivante : la première injection sous-muqueuse est faite à la dose de 1/10 de cm³ et les suivantes aux doses de 2 et 3 10 de cm³. La préparation utilisée par eux est une solution de pepsine à 0 gr. 05 par cm³. Les injections sont faites de préférence

avec une seringue de Barthélémy et une aiguille fine à biseau moyen pour injections intradermiques.

L'injection, lorsqu'elle est pratiquée correctement dans l'épaisseur de la muqueuse de la joue, provoque le plus souvent la formation d'une petite boule dont le sujet perçoit nettement la saillie avec la langue. Cette boule ne se forme pas quand l'injection a été poussée par erreur dans le tissu sous-muqueux.

MM. Debray et Roy, pratiquent des séries de douze injections réparties sur un mois à raison de trois injections par semaine. Pour régler la fréquence d'importance des séries ultérieures, ils se laissent guider par la tolérance digestive des malades et par les constatations faites à l'examen radiologique.

La plupart des malades tolèrent parfaitement bien les injections intramuqueuses. Chez quelques uns, cependant apparaissent une douleur légère au point d'injection et une tuméfaction de la joue, déformant à peine le visage et disparaissant en 24-48 heures.

Mais l'on peut dire dès maintenant que les résultats de pepsinothérapie intramuqueuse sont très comparables à ceux obtenus avec les injections intra-musculaires.

CONCLUSION.

1° Les injections intramusculaires de pepsine, suffisamment neutralisée et stérilisée, sont inoffensives pour l'organisme.

2° Les réactions locales (érythème passager) et générales (fièvres, coliques, diarrhées) sont toujours sans gravité et cèdent sans traitement spécial.

3° On peut l'administrer en solution benzoatée à 10%, en injections intramusculaires par séries de quinze injections espacées en deux à trois jours, en commençant par $1/4$ de cm^3 et en augmentant chaque fois de la même quantité jusqu'à 2 cm^3 , qui est la dose maxima. Après chaque série il faut laisser un intervalle d'un à deux mois. Le traitement total consiste en quatre séries.

4° Le mode d'action de la pepsine peut s'expliquer par l'hypothèse émise par M. le Professeur Loeper et qui est celle de sensibilisation. Les malades atteints d'ulcère rond sont des sujets hypersensibles à la pepsine.

5° La guérison doit être basée sur les signes cliniques et radiologiques. En particulier quand la période d'accalmie sera plus longue que les intervalles libres maxima, que l'examen radiologique montrera une amé-

lioration appréciable et que l'état général deviendra satisfaisant.

6° Sauf les malades atteints de grandes hémorragies ou de sténose organique et qui relèvent immédiatement de la chirurgie, tous les ulcéreux sont justifiables de la pepsinothérapie et sont très améliorés cliniquement et radiologiquement dans la proportions de 80%.

7° Certains ulcéreux, représentant environ 20 % des sujets traités chez qui le bénéfice obtenu par la pepsinothérapie intramusculaire est infime, ou nul, paraissent améliorés par la pepsinothérapie intramuqueuse administrée selon la méthode de MM. Debray et Roy.

Vu : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et AMBURGER. — Académie des Sciences, août 1930.
- ANTONIU. — Thèse Paris, 1931.
- BOAS. — Archiv. für Verd-Kroukl., mai 1933.
- BUYHE, PASENO, CONONADO. — Contribucion al estudio del tratamiento del ulcus pur lus inyecciones hypodermucus ac pepsine (Arch. de Med. Cir. y Esper. Madrid, 1931).
- D. BROUISTEANU, C. STRAT et J. TAINTE. — Arch des mal. de l'app. dig. Fév. 1934, p. 180.
- CARLAS BONORINO-UDAOUDAU. — Presse médicale 17 oct. 1934.
- CADE et BAMEL. — Les traitemnts endocriniens de l'ulcère. (Arch. de l'app. dig. avril 1931).
- DE BECO. — Presse médicale, 5 mai 1934, p. 726.
- DEBRAY M. et A. ROY. — Bull. de la soc. méd. des hôpitaux de Paris, 1922.
- DEBRAY M. — Thèse de Paris 1922.
- L.DELOYERS. — Arch. des mal. de l'app. dig. Nov. 1933 p. 913.
- DUVAL, ROUX, GATELLIER, MOUTIER. — Le rôle de l'infection dans l'évolution des ulcères gastriques. (Arch. des malad. de l'app. dig. 1^{er} jan. 1931).
- FEISSLY. — Ulcère gastrique à répétition traité par l'insuline (Soc. des Gastro-enter., Paris, fév. 1926).
- F. FERNANDEZ. — Les progresas de la clinicie, mars 1932.

- FIDEL FERNANDEZ. — (Arch. mal. app. dig. oct. 1934, p. 836).
- J.A. GALVAN. — *Revista medica latino-americana*, sep. 1933.
- GONZALES GALVAN. — (Arch. de medicina cirurgica y especialidades 10 mars 1934).
- GLAESSNER. — (Wien. Klin. Woch. 27 avril 1934).
— (Wiener Med. Woch. nov. 1927).
— (Arch für Verd 1931).
- GLAESSNER R. — Presse médicale, 13 janv. 1932.
- GUTTMANN. — Les critères de guérison des ulcères gastriques et duodénaux (Presse médicale 1931).
- GASTON-DURAND. — Société de ther. 19 mars 1904.
- HAYEM. — Sous-nitrate de bismuth dans les ulcères. (Bull. et Mém. Soc. de Méd. Hop. 1895).
- HINTON J.W. — Evolution des résultats obtenus dans 324 cas d'ulcères gastriques et duodénum (Munich of Surgery, déc. 1931).
- P. HILLEMANT et J. MALLARME. — Bull. gén. de ther. N° 3, 1934, p. 110.
- LOEPER. — L'utilisation des injections de pepsine. (Acad. de méd. 1929).
- LOEPER et MARCHAL. — La leucopédoxose gastrique.
- LOEPER. — Ulcus expérimental (comm. de la Soc. Méd. 1910).
- LOEPER et DEBRAY. — Soc. de Biol. 1921.
- LOEPER et BAUMANN. — De l'action de la pepsine sur la motricité du gros intestin (Soc. de Biol. 1922).
- LOEPER et MOUGEOT. — Soc. de Méd. des hôpitaux 1921.

- LOEPER et SCHULMANN. — Soc. de Méd. des hôpitaux 1913.
- LOEPER et MARCHAL. — Presse Médicale 1926.
- LOEPER et BORY. — A propos de syphilis gastrique.
- LOEPER et BINET. — Soc. de Méd. des hôpitaux 1911.
- LOEPER et ESMONET. — Soc. de Biol. 1911.
- LOEPER et LEMAIRE. — Thérapeutique médicale.
Tome I.
- LYON. — Bull. Méd. 1931.
- LAFONT. J. — Progrès Méd. 16 mai 1936.
- LERICHE. R. — Presse médicale 5 août 1933.
- MARTENS A. — Progrès médical 23 mai 1931.
- MOUTIER et CAMUS. — Arch. des Mal. de l'app. dig. 1929.
- NORPORTH Léo. — Dent. Arch. für Klin. Méd. 18 nov. 1933.
- OURY Pierre et J. MEZARD. — La pratique méd. illust. 1934.
- OURY PIERRE et J. OLIVIER. — Bull. gén. de ther. 1934.
- PALIER. — Bull. gén. de thérapeut. 1926.
- PRON. — Chronique de la Soc. de Méd. de Paris 1926.
- PUECH, VIDAL, RIMBAUD. — Le traitement de l'u. gast. par les inj. de pepsine 1931.
- RAVINA A. — Presse médicale 25 mars 1936.
- RUAULT. — Thèse de Paris, 1907.
- SCHIFF. — Arch. der Heid. Klin. Med. 1887.
- SCHOLZ H.G. — Den. Arch. für Klin. Méd. 1933.
- TENENBAUM. L. — Thèse de Paris 1932.
- WEISS A.G. et E. ARON. — Arch. des mal. de l'app. dig. Mai 1934.

